

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 042374

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.02.08

(51) Int. Cl. C07C 69/145 (2006.01)
C07C 67/10 (2006.01)

(21) Номер заявки
202000279

(22) Дата подачи заявки
2020.10.05

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ Z9-ТЕТРАДЕЦЕН-1-ИЛ АЦЕТАТА - КОМПОНЕНТА
ПОЛОВЫХ ФЕРОМОНОВ МНОГИХ НАСЕКОМЫХ

(43) 2021.07.30

(96) 2020000101 (RU) 2020.10.05

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ФГБУ "ВНИИКР",
ВСЕРОССИЙСКИЙ ЦЕНТР
КАРАНТИНА РАСТЕНИЙ (RU)

(72) Изобретатель:
Тодоров Николай, Абасов Музафар
Мирзеагаевич, Кузнецов Константин
Алексеевич, Кулакова Наталья
Ивановна, Растегаева Валентина
Михайловна, Федосеев Назар
Зиновьевич (RU)

(56) DATABASE Reaxys [online], Kovaleva A.S.
et al., Journal of Organic Chemistry USSR (English
Translation), 1972, vol. 8, p. 2523-2527, retrieved
from reaxys, reaction ID: 1079515

DATABASE Reaxys [online], Kovaleva A.S.
et al., Journal of Organic Chemistry USSR (English
Translation), 1972, vol. 8, p. 2523-2527, retrieved
from reaxys, reaction ID: 11716950

DATABASE Reaxys [online], Kovaleva A.S.
et al., Journal of Organic Chemistry USSR (English
Translation), 1972, vol. 8, p. 2523-2527, retrieved
from reaxys, reaction ID: 1079514

DATABASE Reaxys [online], Satoh et al.,
Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2001, vol. 49,
№ 1, p. 18-22, retrieved from reaxys, reaction ID:
8940184

DATABASE Reaxys [online], WO
2018/108948 A1 (DENTSPLY DETREY GMBH),
21.06.2018, retrieved from reaxys, reaction ID:
975580

(57) Изобретение относится к способу получения Z9-тетрадецен-1-ил ацетата, являющегося компонентом феромонов кукурузной лиственной совки *Spodoptera frugiperda*, южной совки *Spodoptera eridania*, золотистой двухпятнистой совки *Chrysodeixis chalcites*, зеленой садовой совки *Chrysodeixis eriosoma* и других насекомых.

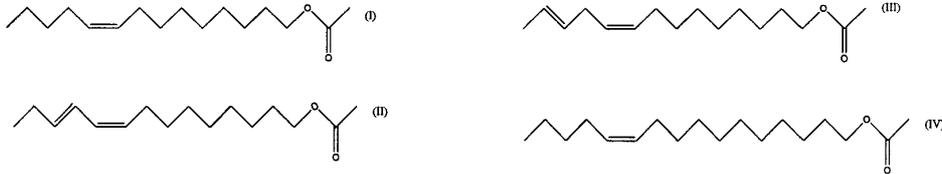
B1

042374

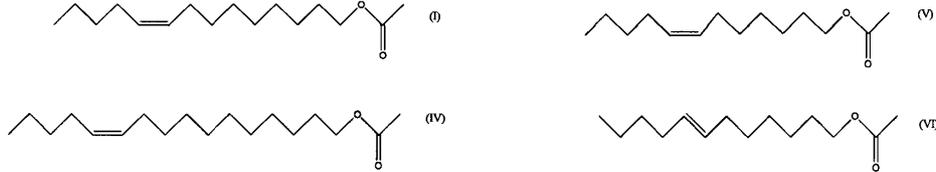
042374
B1

Изобретение относится к области синтеза половых феромонов насекомых, применяемых для борьбы с насекомыми вредителями в сельском хозяйстве.

Половой феромон южной совки *Spodoptera eridania* идентифицирован как смесь четырех соединений: Z9-тетрадецен-1-ил ацетата (I), Z9,E11-тетрадекадиен-1-ил ацетата (II), Z9,E12-тетрадекадиен-1-ил ацетата (III) и Z11-гексадецен-1-ил ацетата (IV) [1-5].



Основной компонент полового феромона кукурузной лиственной совки *Spodoptera frugiperda* (Smith) был идентифицирован как Z9-тетрадецен-1-ил ацетат (I) [6-10]. При этом были обнаружены и минорные компоненты: Z7-додецен-1-ил ацетат (V) и Z11-гексадецен-1-ил ацетат (IV).

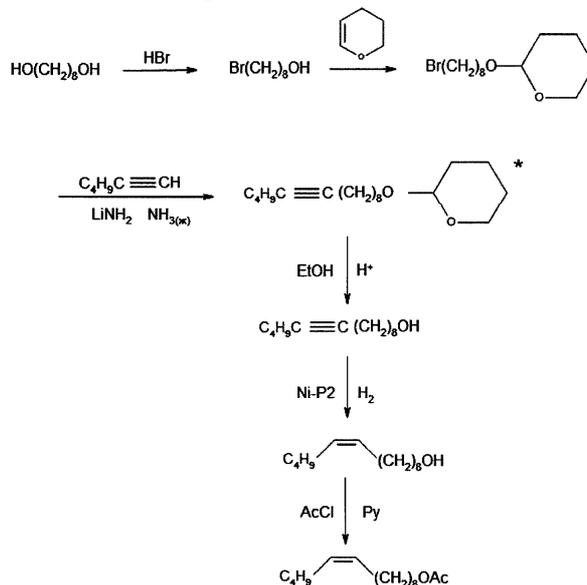


Половой феромон зеленой садовой совки *Chrysodeixis eriosoma* является смесью нескольких ацетатов моноеновых спиртов: Z9-тетрадецен-1-ил ацетат (I), Z7-додецен-1-ил ацетат (V), Z11-гексадецен-1-ил ацетат (IV), Z9-додецен-1-ола. Половой феромон золотистой двухпятнистой совки *Chrysodeixis chalcites* не описан в литературе. Однако смесь, содержащая указанные выше компоненты феромона *Chrysodeixis eriosoma*, в результате проведения испытаний привлекала *Chrysodeixis chalcites*.

В литературе самыми распространенными способами синтеза соединений (I), (IV), (V), (VI) являются синтезы на основе ацетиленовых соединений, в которых используются реакции алкилирования терминальных ацетиленовых соединений функционально замещенными галогенидами [20-22]. Стереоселективное превращение тройной связи в Z-двойную связь достигается либо гидроборированием алкинов стерически затрудненными боранами [23], либо каталитическим гидрированием над палладиевыми катализаторами [24, 27] или над коллоидальным никелевым катализатором [20-22, 25]. Кроме этих методов существуют способы синтеза этих соединений с использованием реакции Виттига, в которых Z-двойная связь образуется в результате реакции алкилидентрифенилфосфоранов с карбонильными соединениями [26, 27].

При использовании известных литературных способов синтеза ацетиленовых соединений возникает необходимость защиты гидроксильной группы. При этом чаще всего используют тетрагидропиранильную защиту, которая неустойчива при высоких температурах и в кислых условиях. При этом в схеме синтеза добавляются 2 стадии (постановки и снятия защиты). В случае замены гидроксильной группы на хлор таких неудобств нет. При использовании реакции Виттига продукт получается с примесью транс-изомера, избавиться от которого весьма затруднительно. Также при этом приходится работать с неустойчивыми альдегидами.

Нами проведен пробный синтез Z9-тетрадецен-1-ил ацетата (I) по схеме



Эта схема, разработанная на основе литературы [20. Henrick, C.A. The synthesis of insect sex pheromones // Tetrahedron, 1977, v. 33, № 15, p. 1845-1889.], имеет ряд недостатков.

1. 8-Бромоктанол-1 необходимо очищать на колонке с силикагелем, так как при его перегонке плохо отделяется 1,8-дибромоктан, который получается как побочный продукт. Кроме того, в процессе перегонки (нагрева) происходит частично реакция диспропорционирования 8-бромоктанола-1 на диол и дибромид. Отчистка на силикагеле - это процесс, мало удобный для синтеза больших количеств веществ, так как он медленный и очень дорогой.

2. Очистка тетрагидропиранилового эфира тетрадецин-9-ола-1 (*) также возможна только на силикагеле, так как тетрагидропиранильная группа термически не стабильна.

3. 3,4-Дигидропиран, необходимый для защиты, и спирты, необходимые для снятия защиты, достаточно дороги.

Нами разработан метод синтеза ацетата Z9-тетрадецен-1-ола - главного компонента феромонов южной совки и кукурузной лиственной совки и компонента феромонов золотистой двухпятнистой совки *Chrysodeixis chalcites*, зеленой садовой совки *Chrysodeixis eriosoma* по схеме, представленной ниже.

Синтез ацетата Z9-тетрадецен-1-ола (I).

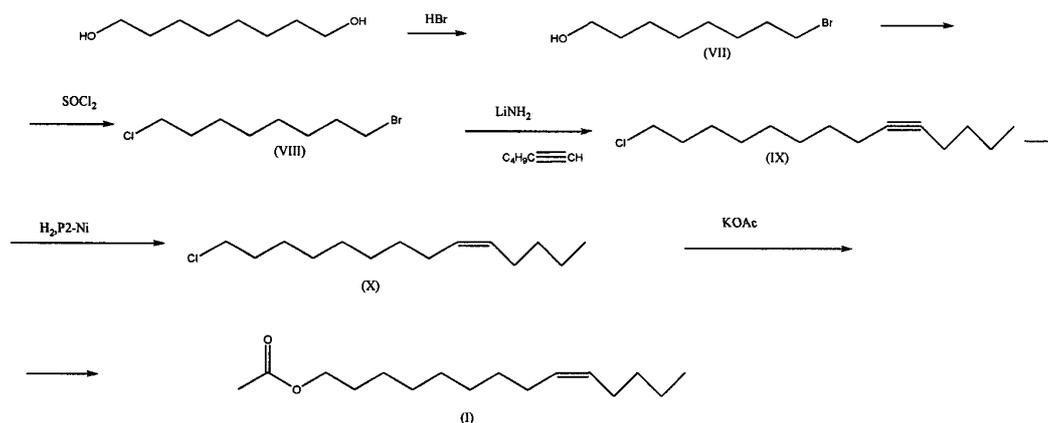


Схема синтеза ацетата Z9-тетрадецен-1-ола (I)

В синтезе ацетата (I) в качестве исходного соединения используют 1,8-октандиол, который переводят в 8-бромоктан-1-ол (VII) нагреванием в смеси толуол-бромистоводородная кислота, хлорируя который тионилхлоридом, получают 1-хлор-8-бромоктан (VIII). Последним алкилируют литиевое производное 1-гексина и получают 1-хлор-9-тетрадецин (IX). Гидрированием последнего над никель-боридным катализатором получают Z9-1-хлортетрадец-9-ен (X), последующее ацилирование которого ацетатом калия приводит к ацетату Z9-тетрадец-9-ен-1-ола (I). Реакцию алкилирования между 1-хлор-8-бромоктан с гексином проводят с высоким выходом благодаря значительной разнице в энергиях активации хлор- и бром-углеводородных производных, тем самым достигается высокая селективность замещения атома брома. Приборы и материалы ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре Nicolet IR 200 (в пленке). Газохроматографический анализ проводили на хроматографе Agilent 7890A с пламенно-ионизационным детектором. Колонка HP - 5, L=30 м, внутренний диаметр 0,25 мм, газ-носитель - азот. Масс-спектры записаны на хроматографе 7890A с масс-спектрометрической приставкой Agilent 5975C при ионизирующем напряжении 70 eV. Колонка DB - 17MS, L=30 м, внутренний диаметр 0,25 мм, газ-носитель - гелий. Все синтезы с участием веществ, чувствительных к влаге и кислороду воздуха, проведены в атмосфере аргона. Тетрагидрофуран, пиридин, толуол и тионил хлористый перед использованием перегнаны; тетрагидрофуран дополнительно перегнан над натрием металлическим. Сульфат натрия прокален в муфельной печи при 500°C.

Экспериментальная часть.

Получение ацетата Z9-тетрадецен-1-ола (I).

1. Получение 8-бромоктан-1-ола (VII).

В 2-литровую круглодонную трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, термометром и обратным холодильником, помещают 60,74 г (0,416 моль) 1,8-октандиола, заливают 47,1 мл (0,416 моль) 48%-ного раствора HBr и 1150 мл толуола и кипятят 6 ч при интенсивном перемешивании. Заменяют обратный холодильник на насадку Дина-Старка и кипятят до окончания выделения воды. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют 10 г K₂CO₃ и перемешивают 2 ч, пока реакционная смесь не станет нейтральной или слабощелочной. Раствор сливают с осадка, отгоняют растворитель на роторном испарителе. Получают 64,52 г (94,3%) сырого соединения (V).

Масс-спектр (m/e): 209 (M⁺), 191 (M⁺-18); чистота по ГЖХ - 92,1%.

2. Получение 1-хлор, 8-бромоктана (VIII).

В круглодонную трехгорлую колбу на 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, капельной воронкой, термометром и дефлегматором с хлоркальциевой трубкой, помещают 64,52 г (0,392 моль) 8-бромоктан-1-ола,

0,95 г (0,97 мл, 0,012 моль) пиридина, охлаждают до -10°C . К реакционной смеси прикапывают 53,65 г (32,6 мл, 0,451 моль) тионилхлорида, перемешивают 2 ч и убирают охлаждающую баню, перемешивают 8 ч при комнатной температуре, нагревают до 55°C и перемешивают 2 ч. После ГЖХ-контроля охлаждают реакционную смесь, разбавляют петролейным эфиром, обрабатывают водой, переносят в делительную воронку, отделяют органический слой, промывают его водой, раствором NaHCO_3 , раствором NaCl , сушат хлоридом кальция, отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Получают 77,23 г (86,6%) соединения (VIII) чистотой 96%, т. кип. $70-75^{\circ}\text{C}/0,4-0,6$ мбар.

3. Получение 1-хлортетрадец-9-ина (IX).

В 1-литровую круглодонную трехгорлую колбу, помещенную в сосуд Дьюара, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой и дефлегматором, наливают 600 мл жидкого аммиака, при перемешивании добавляют 0,1 г $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$, затем постепенно вводят 2,3 г (0,33 моль) мелконарезанного лития и перемешивают до исчезновения синей окраски, после чего к смеси прикапывают 23,9 г (0,29 моль) 1-гексина. Перемешивают 2 ч, затем медленно в течение 1 ч прикапывают раствор 50,9 г (0,22 моль) 1-хлор-8-бромоктана в 180 мл абсолютного тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают 12 ч, давая аммиаку испариться, после чего при охлаждении льдом обрабатывают водой, переносят реакционную массу в делительную воронку и продукт экстрагируют петролейным эфиром (3×350 мл), объединенные экстракты промывают 5%-ным раствором HCl , раствором NaHCO_3 , NaCl , сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и отгоняют растворитель на ротационном испарителе. Получают 42 г соединения (IX), которое перегоняют в вакууме. Получают 34,4 г продукта с т. кип. $80-90^{\circ}\text{C}$ (при 0,03 мбар) с выходом 67,4%.

Масс-спектр (m/e): 228 (M^+); чистота по ГЖХ - 98,8%.

4. Получение Z9-1-хлортетрадецена (X).

В трехгорлой круглодонной колбе на 500 мл, снабженной магнитной мешалкой, термометром, капельной воронкой и системой подачи водорода, растворяют 4,6 г (0,018 моль) тетрагидрата ацетата никеля в 50 мл этанола и в атмосфере водорода добавляют раствор 0,71 г (0,018 моль) боргидрида натрия в 20 мл этанола, перемешивают 15 мин, прикапывают 2,81 г (0,046 моль) этилендиамина и перемешивают еще 30 мин. Далее содержимое реакционной колбы охлаждают до температуры в диапазоне от -4 до 0°C , после чего вносят 34,4 г (0,15 моль) 1-хлортетрадец-9-ина (IX) и ведут реакцию при температуре $-2...0^{\circ}\text{C}$ до поглощения 3370 мл водорода (теоретического количества). Проводят ГЖХ-контроль на присутствие исходного вещества, после чего катализатор отфильтровывают, упаривают этанол, добавляют 300 мл воды и экстрагируют петролейным эфиром (3×250 мл). Объединенные органические фракции промывают 5%-ным раствором HCl , раствором NaHCO_3 , NaCl , сушат над Na_2SO_4 и фильтруют. Растворитель упаривают. Получают 34,3 г (98%) Z9-1-хлортетрадец-9-ена (X) в виде бесцветной жидкости.

Масс-спектр (m/e): 230 (M^+); чистота по ГЖХ - 98,6%.

5. Получение ацетата Z9-тетрадецен-1-ола (I).

В двухгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, холодильником, термометром и системой для ввода и вывода газа, помещают 34,3 г (0,148 моль) Z9-1-хлортетрадец-9-ена (X), 43,7 г (0,445 моль) ацетата калия, 60 мл ледяной уксусной кислоты, в атмосфере аргона доводят реакционную смесь до кипения (в бане 160°C) и перемешивают при этой температуре 40 ч, периодически проверяя ход реакции методом ГЖХ и ТСХ.

Охлаждают, разбавляют водой, экстрагируют петролейным эфиром, промывают водой, раствором NaHCO_3 , раствором NaCl , сушат над Na_2SO_4 , отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Получают 30,87 г (82%) Z9-тетрадецен-1-ил ацетата (I) с т. кип. $100-110^{\circ}\text{C}$ при 0,07 мбар.

Масс-спектр (m/e): 254 (M^+), 194 (M^+-60); чистота по ГЖХ - 99,7%.

Литература.

1. *Spodoptera frugiperda* // Data Sheets on Quarantine Pests Prepared by CABI and EPPO for the EU under Contract 90/399003.
2. Hardwick D.F. 1968. A brief review of the principles of light trap design with a description of an efficient trap for collecting noctuid moths. J. Lepid. Soc. 22: 65-75.

3. PQR – EPPO database on quarantine pests (available online).
[Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.eppo.int>, свободный.
4. Seymour P.R. Insects and other invertebrates intercepted in check inspections of imported plant material in England and Wales during 1976 and 1977. Report from MAFF Plant Pathology Laboratory 10, 1978. P. 1-54.
5. AgroConnse.ru сайт о вредителях и болезнях полевых культур. Южная совка (*Spodoptera eridania* Cramer).
6. Barfield CS & Ashley TR (1987) Effects of corn phenology and temperature on the life cycle of the fall armyworm, *Spodoptera frugiperda* (Lepidoptera: Noctuidae). The Florida Entomologist **70**, 110-116.
7. Garcia AG, Ferreira CP, Godoy WAC & Meagher RL (2018) A computational model to predict the population dynamics of *Spodoptera frugiperda*. Journal of Pest Science **92**, 429–441.
8. Du Plessis H, Schlemmer ML & Van den Berg J (2020) The effect of temperature on the development of *Spodoptera frugiperda* (Lepidoptera: Noctuidae). *Insects* **11**, 228.
9. Barfield CS & Ashley TR (1987) Effects of corn phenology and temperature on the life cycle of the fall armyworm, *Spodoptera frugiperda* (Lepidoptera: Noctuidae). The Florida Entomologist **70**, 110-116.
10. Westbrook JK, Nagoshi RN, Meagher RL, Fleischer SJ & Jairam S (2016) Modeling seasonal migration of fall armyworm moths. International Journal of Biometeorology **60**(2), 255–267.
11. Jacobson M., Redfern R.E., Jones W.A., and Aldridge M.H. Sex pheromones of the southern armyworm moth: isolation, identification, and synthesis. // Science, 1970, V.170, pp. 542-544.
12. Redfern R.E., Cantu E., Jones W.A., and Jacobson M. Response of the male southern armyworm in a field cage to prodenialure A and prodenialure // Entomol, 1971, V.64, pp. 1570-1571.
13. Mitchell E.R., Doolittle R.E. Sex pheromones of *Spodoptera exigua*, *S. eridania*, and *S. frugiperda*: bioassay for field activity. // J. Econ. Entomol, 1976, V.69, pp.324-326.

14. Teal P.E.A., Mitchell E.R., Tumlinson J.H., Heath R.R., and Sugie H. Identification of volatile sex pheromone components released by the southern armyworm, *Spodoptera eridania* (Cramer). // *J. Chem. Ecol.*, 1985, V.11, pp. 717-725.
15. Mitchell E.R., Tumlinson J.H. Response of *Spodoptera exigua* and *S. eridania* (Lepidoptera: Noctuidae) males to synthetic pheromone and *S. exigua* females. // *Fla. Entomol.*, 1994, V.77, pp. 237-247.
16. Batista-Pereira, L.G., Stein, K., De Paula, A.F., Moreira, J.A., Cruz, I., Figueiredo, M.L.C., Perri, J., Jr., and Corra, A.G. 2006b. Isolation, identification, synthesis, and field evaluation of the sex pheromone of the Brazilian population of *Spodoptera frugiperda*. *J. Chem. Ecol.* 32:085-1099
17. A. Guerrero, Edi A. Malo, J. Coll, C. Quero Semiochemical and natural product-based approaches to control *Spodoptera* spp. (Lepidoptera: Noctuidae). *J. Pest Sci.*, 2014, V.87, pp.231-247.
18. Richard L., Jones and Alton N. Sparks. (Z)-9-Tetradecen-1-ol acetate A Secondary Pheromone of the Fall Armyworm *Spodoptera frugiperda* (Smith). *J. Chem. Ecol.*, 1979, vol.5, №5, pp.721-725.
19. J.H. Tumlinson, E.R. Mitchel, P.E.A. Teal, R.R. Heath and L.J. Mengelkoch. Sex Pheromone of Fall Armyworm, *Spodoptera frugiperda* (J.E. Smith) Identification of Components Critical to Attraction in the Field. *J. Chem. Ecol.*, 1986, vol.12, №9, pp. 1909-1926.
20. Henrick, C.A. The synthesis of insect sex pheromones. // *Tetrahedron*, 1977, V. 33, № 15, pp. 1845-1889.
21. Ковалев Б.Г., Матвеева Е.Д., Стан В.В., Вовк Г.А., Юдин Л.Г., Кост А.Н. О синтезе высших ацетиленовых спиртов. // *ЖОХ*, 1980, т.16, № 10, с. 2032-2037.
22. Buchina, I.K., Kholbekov, O.K., and Abduvakhobov, A.A. Detection and synthesis of a synergist of the sex pheromone of the cotton bollworm. // *Chem. Nat. Comp.*, 1994, № 1, pp. 121-123.
23. Brown H.C., Zweifel G. Hydroboration. XI. The hydroboration of acetylenes – a convenient conversion of internal acetylenes into cis-olefins and of terminal acetylenes into aldehydes. // *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, V. 83, № 20, pp. 3834-3840.
24. Lindlar H., Dubuis R. Palladium catalyst for partial reduction of acetylenes. // *Org. Synth.*, 1966, V. 46, № 1, pp. 89-92.
25. Brown C.A., Ahuja V.K. "P-2 Nickel" Catalyst with Ethylenediamine, a Novel System for Highly Stereospecific Reduction of Alkynes to cis-Olefins // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1973, № 16, pp. 553-554.
26. Bestmann H.J., Vostrowsky O. Synthesis of pheromones by stereoselective carbonyl olefination: a unitized construction principle. // *Chem. and Phys. Lipids*, 1979, V. 24, № 4, pp. 335-389.
27. Rossi R. Insect pheromones. 1. Synthesis of achiral components of insect pheromones. // *Synthesis*, 1977, № 12, pp. 817-836.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения Z9-тетрадецен-1-ил ацетата (I), включающий следующие стадии:
 - А) реакцию между 1,8-октандиолом и бромистоводородной кислотой с получением 8-бромоктан-1-ола (VII);
 - Б) реакцию между 8-бромоктан-1-ола (VII) и тиоилом хлористым с получением 1-бром-8-хлороктана (VIII);
 - В) реакцию алкилирования между 1-бром-8-хлороктаном (VIII) и гекс-1-ином с получением 1-хлортетрадец-9-ина (IX);
 - Г) гидрирование 1-хлортетрадец-9-ина (IX) с получением (Z9)-1-хлортетрадец-9-ена (X);
 - Д) реакцию замещения между (Z9)-1-хлортетрадец-9-еном (X) и ацетатом калия с получением Z9-тетрадецен-1-ил ацетата (I).
2. Способ по п.1, в котором стадию А) получения 8-бромоктан-1-ола (VII) проводят кипячением в толуоле, а бромистоводородная кислота представляет собой 48%-ный водный раствор.
3. Способ по пп.1, 2, в котором стадию Б) получения 1-бром-8-хлороктана (VIII) проводят без растворителя в присутствии пиридина в качестве катализатора.

4. Способ по пп.1-3, в котором стадию алкилирования В) для получения 1-хлортетрадец-9-ина (IX) проводят в жидком аммиаке в присутствии амида щелочного металла, предпочтительно в присутствии амида лития.

5. Способ по пп.1-4, в котором гидрирование на стадии Г) для получения (Z9)-1-хлортетрадец-9-ена (X) проводят в присутствии аморфного металлического никеля, полученного из ацетата никеля ($\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) и боргидрида натрия в этиловом спирте.

6. Способ по пп.1-5, в котором получение Z9-тетрадец-1-ил ацетата (I) на стадии Д) проводят в уксусной кислоте при кипячении.

